

Informe Público de Evaluación

LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON 100 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON 100 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, LOSARTAN POTÁSICO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

14/07/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (losartan, en forma de losartan potásico e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Cozaar Plus 100/12,5 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON 100 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 100 mg de LOSARTAN POTÁSICO y 12,5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 100 mg de LOSARTÁN POTÁSICO y 25 mg de HIDROCLOROTIAZIDA. El medicamento se acondiciona en blísteres de PVC/PE/PVDC-Aluminio.

2.1. Sustancia Activa (LOSARTÁN POTÁSICO)

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

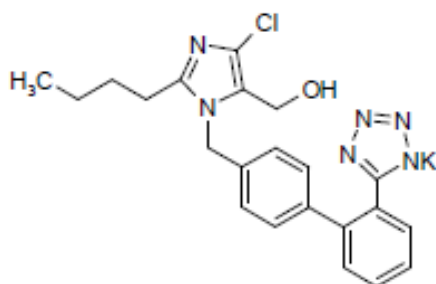
Nomenclatura

INN: LOSARTAN, en forma de LOSARTAN POTÁSICO

Número CAS: [124750-99-8]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 461,01 g/mol

Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClKN}_6\text{O}$

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en etanol y soluciones alcalinas diluidas, muy ligeramente soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en soluciones ácidas. Punto de fusión 265-267°C. Higroscópico. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. Sustancia Activa (HIDROCLOROTIAZIDA)

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

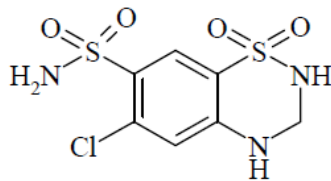
Nomenclatura

INN: HIDROCLOROTIAZIDA

Número CAS: [58-93-5]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 297,7 g/mol

Fórmula molecular: C₇H₈ClN₃O₄S₂

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en éter, cloroformo y ácidos minerales diluidos, muy ligeramente soluble en agua, moderadamente soluble en etanol y metanol, soluble en acetona y muy soluble en N,N-dimetilformamida, n-butylamina y soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Punto de fusión 263-275°C. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.3. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 100 mg y 12,5 mg

Aspecto: comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, grabados con “L” en una cara y lisos en la otra, con un diámetro de 10,5 mm.

Composición cualitativa:

Núcleo del comprimido:

HIDROCLOROTIAZIDA
LOSARTAN POTASICO
CELULOSA MICROCRISTALINA
LACTOSA MONOHIDRATO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
ESTEARATO DE MAGNESIO

Recubrimiento (OPADRY BLANCO Y-1-7000):

HIPROMELOSA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
MACROGOL

Envase: blísteres de PVC/PE/PVDC-Aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. Los tamaños de lote industriales quedan definidos. El expediente incluye datos de validación del proceso de fabricación a la menor escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

LACTOSA MONOHIDRATO es de origen animal. LABORATORIOS LICONSA declara que los proveedores de este excipiente lo obtienen de leche de animales sanos recogida en las mismas condiciones que la leche para consumo humano, cumpliendo la directriz de TSE EMEA/410/01.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de PVC/PE/PVDC-Aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 2 años

Condiciones de almacenamiento: no conservar a temperatura superior a 30°C

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de losartán e hidroclorotiazida son bien conocidas. Dado que losartán e hidroclorotiazida son sustancias activas ampliamente utilizadas y conocidas, el solicitante no ha aportado estudios adicionales y no se requieren más estudios. El solicitante ha elaborado una “Visión general de la parte no clínica” (Módulo 2.4) sobre la farmacología, la farmacocinética y la toxicología de ambos principios activos basada en una revisión de la literatura. El informe hace referencia a artículos publicados entre el periodo 1959-2024.

3.2. Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Dado que losartan/hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG es un producto genérico, no dará lugar a una mayor exposición del medio ambiente. De manera que no se espera que este medicamento represente un riesgo medioambiental y no son necesarios estudios adicionales.

3.3. Conclusiones generales sobre los datos no clínicos

Desde el punto de vista no clínico, no existen objeciones para la aprobación de la autorización de comercialización de losartan/hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación inmediata y según la guía europea “Guideline on the investigation of bioequivalence” (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 100/25 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 100/25 mg es extrapolable a la dosis de 100/12.5 mg, ya que se trata de un comprimido recubierto con película, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Project No. 0156-19

Código del promotor: 2019-LHND0414-PK-01

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd., Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, Gujarat, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Losartan/hidroclorotiazida 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Liconsa, S.A.). Número de lote: DG1902491. Tamaño del lote: 117.647 comprimidos. Caducidad: 31/12/2019. Contenido: 98.0% losartan y 98.0 % hidroclorotiazida.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Fortzaar® 100/25 mg (Losartan + HCTZ) comprimidos recubiertos con película (Organon Salud, S.L, España). Número de lote: R026217. Caducidad: 31/03/2021. Contenido: 98.2% losartan y 96.6% hidroclorotiazida.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 24 y 42 años. Fueron tratados 38 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

Losartan: 2 h

Hidroclorotiazida: 5.6-14.8 h

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de losartán e hidroclorotiazida en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Para la hidroclorotiazida, se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%. Para losartán, debido a la alta variabilidad intra-individual, se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} estuviera en el rango 69.95-142.96% y 80.00 -125.00% para AUC.

Losartan

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Relative Bioavailability Results for Losartan (N = 34)

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	Acceptance Criteria (%)	Intra-subject CV of Reference Product-R (%)	Power (%)
	Test Product-T (N = 65 Observations)	Reference Product-R (N = 68 Observations)	Ratio (T/R) %				
$\ln C_{max}$	931.420	839.775	110.9	98.60 - 124.76	69.95 - 142.96	49.8	99.9
$\ln AUC_{0-t}$	1610.251	1521.002	105.9	99.61 - 112.52	80.00 - 125.00	28.0	100.0
$\ln AUC_{0-\infty}$	1627.743	1539.137	105.8	99.59 - 112.30	N/AP	27.6	100.0

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% y 69.95-142.96%, respectivamente, predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

Descriptive Statistics of Formulation Means for Losartan (N = 34)

Parameters (Units)	Mean $\pm$ SD (untransformed data)	
	Test Product-T (N = 65 Observations)	Reference Product-R (N = 68 Observations)
T _{max} (h)*	1.000 (0.500 - 2.684)	1.333 (0.500 - 4.000)
C _{max} (ng/mL)	1041.703 $\pm$ 517.5497	998.912 $\pm$ 647.6426
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	1729.069 $\pm$ 704.5392	1658.842 $\pm$ 716.8303
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	1748.725 $\pm$ 712.8282	1677.784 $\pm$ 724.6217
λ _z (1/h)	0.301 $\pm$ 0.0750	0.300 $\pm$ 0.0723
t _{1/2} (h)	2.460 $\pm$ 0.6584	2.455 $\pm$ 0.6466
AUC_%Extrap_obs (%)	1.103 $\pm$ 0.5921	1.155 $\pm$ 0.7551

*T_{max} is represented as median (min-max) value.

Hidroclorotiazida

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Relative Bioavailability Results for Hydrochlorothiazide (N = 34)

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	Acceptance Criteria (%)	Intra- subject CV of Reference Product-R (%)	Power (%)
	Test Product-T (N = 65 Observations)	Reference Product-R (N = 68 Observations)	Ratio (T/R) %				
lnC _{max}	173.754	163.370	106.4	99.89 - 113.25	80.00 - 125.00	25.6	100.0
lnAUC _{0-t}	1250.717	1175.864	106.4	101.38 - 111.60	80.00 - 125.00	18.6	100.0
lnAUC _{0-∞}	1280.329	1206.329	106.1	101.22 - 111.29	N/AP	18.3	100.0

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

Descriptive Statistics of Formulation Means for Hydrochlorothiazide (N = 34)

Parameters (Units)	Mean $\pm$ SD (untransformed data)	
	Test Product-T (N = 65 Observations)	Reference Product-R (N = 68 Observations)
T _{max} (h)*	2.333 (0.750 - 5.000)	2.667 (1.000 - 5.000)
C _{max} (ng/mL)	178.187 $\pm$ 44.2251	172.175 $\pm$ 50.7687
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	1296.322 $\pm$ 317.3584	1233.622 $\pm$ 362.8503
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	1326.925 $\pm$ 324.5936	1264.805 $\pm$ 370.0057
λ _z (1/h)	0.074 $\pm$ 0.0091	0.074 $\pm$ 0.0096
t _½ (h)	9.484 $\pm$ 1.0952	9.507 $\pm$ 1.2449
AUC_%Extrap_obs (%)	2.317 $\pm$ 0.8248	2.506 $\pm$ 0.9788

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo losartan, en forma de losartan potásico e hidroclorotiazida están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película, están suficientemente demostradas. El medicamento Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.